

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

Trendek a polimer alapú mikroimplantátumok fejlesztésében

Zátonyi Anita^{1,3,4}, Szabó Ágnes¹, Fedor Flóra^{2,3}, Horváth Ágoston Csaba^{1,4,5}, Pongrácz Anita⁴,
Fekete Zoltán^{1,4,a}

¹*Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai és Bionikai Kar, 1083
Budapest, Práter utca 50/A*

²*Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Biológiai Intézet, Biokémia Tanszék, 1117 Budapest,
Pázmány Péter sétány 1/C*

³*Pannon Egyetem, Vegyészmérnöki és Anyagtudományi Doktori Iskola, 8200 Veszprém,
Egyetem utca 10.*

⁴*MTA Energiatudományi Kutatóközpont, Műszaki Fizikai és Anyagtudományi Intézet, 1121
Budapest, Konkoly-Thege út 29-33.*

⁵*Óbudai Egyetem, Anyagtudományi Doktori Iskola, 1034 Budapest, Bécsi út 96/B*

^afekete.zoltan@energia.mta.hu

Absztrakt

Napjainkban az idősödő társadalom számos idegrendszeri betegség gyakori előfordulásához vezet, melyek diagnosztikája, kezelése komoly terhet ró egészségügyre. Ezek közül számos betegség (pl. Parkinson-kór, epilepszia, depresszió) terápiája, tüneti kezelése csak stimuláló protézisek segítségével oldható meg, melyek komplexitása a technológia fejlődésével folyamatosan növekszik. A kutatási fázisban lévő implantátum anyagok közül a polimerek – főleg előnyös mechanikai tulajdonságaik miatt – különös jelentőséggel bírnak ezen a tématerületen. A jelen cikk célja, hogy áttekintést adjon a leggyakrabban használt implantátum anyagokról, azok in vivo stabilitásáról, ill., a belőlük készült, főleg központi idegrendszeri protézisek technológiai megvalósításáról. Röviden kitérünk az alkalmazott mikro- és nanotechnológiai eljárások által lehetővé tett integrált funkciók szerepére és alkalmazási példákra is.

Kulcsszavak: polimer implantátumok, mikromegmunkálás, idegrendszeri protézisek

Abstract

Diagnostics and therapy of mental diseases of the elderly means a huge burden to both the society and healthcare. In many of these cases (e.g. Parkinson's disease, epilepsy, depression), only the symptoms can be moderated by prosthesis with increasing complexity provided by the fast progress in material science and technology. Among implant materials, polymers are promising candidates in this field thanks to their advantageous mechanical properties. The aim of this paper is to give an overview of potential polymer materials used in the research phase of implantable microdevices. Besides technological aspects, biocompatibility, in vivo stability and multifunctional approaches will be discussed.

Keywords: polymer implant, micromachining, neural prosthesis

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

1. Bevezetés

A központi- és perifériás idegrendszeri protézisek segítségével számos idegrendszeri károsodás esetében érhető el minőségi javulás a páciensek életében. A mai stimulációs technikák képesek – ha nem is tökéletesen – visszaadni a betegeknek a korábban elveszített hallás (Copeland, 2004), látás (Chuang, 2014) vagy mozgás (Nicoletis, 2003) képességét. Újszerű terápiás eszközökkel különböző agyi túlműködések (Courtine, 2013) vagy gerincvelői idegi sérülések (Hollis, 2011) tüneti kezelését tudjuk biztosítani. A humán diagnosztikában segítségükkel megoldható az epilepsziás gócok lokalizálása (Williamson, 2012). Ezen implantátumokkal szemben az egyik legkritikusabb követelmény, hogy beültetésük minél kisebb szöveti reakcióval járjon, és ezáltal az integrált funkciók hosszú távú, megbízható működését biztosítsák. A polimer alapú implantátumok közül a különböző mikroelektród hálózatok – mint agy-gép interfészek felhasználási lehetőségei – új utat nyithatnak, köszönhetően a puha, flexibilis, minimálisan invazív (sérülést okozó) hordozó anyagoknak (Jeong, 2015a). A vegyészet, anyagtudomány, a mikro- és nanomegmunkálási eljárások fejlődése folytán ezek az anyagok gyökeres változásokat hozhatnak mind a funkcionalitásban mind a biokompatibilitásban.

Összefoglalónk igyekszik áttekintést adni a mikroméretű interfészek anyagválasztékáról, technológiájáról és különböző alkalmazásairól a központi- és perifériás idegrendszerben. Bemutatunk olyan technológiai megoldásokat, melyekkel lehetőség nyílik multifunkciós, kémiai vagy optikai ingerlést is lehetővé tevő eszközkonstrukció demonstrálására, a klasszikus elektrofiziológiai alkalmazások mellett.

2. Anyagválaszték

A hosszú távra beültetett idegrendszeri interfészek az érintett szövet gyulladásos reakcióját idézik elő. Az idegentest reakció során egy hegyszövet képződik az implantátum körül, mely elektronikus szempontból alul-áteresztő szűrőként viselkedik, és nehezíti meg ezáltal egyedi sejtek jelének mérését, mely a stimulációs technikák fontos kiegészítője (Polikov, 2005). Az immunreakció mérséklésének egy anyagtudományi szempontból figyelembe vehető módja a hordozó mechanikai tulajdonságainak hangolása. A szövet és protézis anyagának rugalmassági jellemzői közötti aránytalanul nagy eltérés csökkentése egy szövettanilag is igazolt megoldási lehetőség (Nguyen, 2014). Mechanikai szimulációk alapján megállapították, egy beültethető tüelektród és a környező szövet között ébredő érintő irányú mechanikai feszültség érdemleges csökkentéséhez az optimális rugalmassági modulus 6 MPa (Subbaroyan, 2005). További előnye a hordozó flexibilitásának, hogy hajlítási igénybevételeknek ellenáll, és a barázdált agyfelszín rejtett területein is jól alkalmazhatók. (Viventi, 2011).

Az 1. táblázat a mikrotechnológiai eljárásokkal megmunkálható anyagok, míg a 2. táblázat a célzott biológiai szövetek releváns mechanikai jellemzőit foglalja össze. A puha, flexibilis anyagok mellett a szilícium, mint egy elterjedten használt merev implantátum anyag is feltüntetésre került referenciaként (Fekete, 2015).

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

Mechanikai tulajdonságok

Protézis alapanyagok	Young modulus (MPa)	Szakítószilárdság (MPa)	Nyúlás (%)
<i>Szilícium</i>	130 000-180 000	7 000	-
<i>Poliimid</i>	8 500	350	100
<i>PDMS</i>	1,32	3,51	600
<i>Parylene C</i>	3,200	69	200
<i>SU-8</i>	2,000	73	4,8
<i>Alakemlékező polimer</i>	40-300	155-323	N/A
<i>Folyadékkristályos polimer</i>	11 000-24 000	180-230	1-3
<i>Cellulóz nanokompozit</i>	12,7	56,7	2,9

1. **táblázat:** Mikromegmunkálással készült flexibilis implantátumok jellemző hordozó anyagainak fontosabb mechanikai tulajdonsága

Biológiai szövet	Mechanikai tulajdonságok	
	Young modulus (MPa)	Szakítószilárdság (MPa)
<i>Agyhártya</i>	60	2,91
<i>Gerincvelői burok</i>	100	2,49
<i>Retina</i>	0,02	-
<i>Agyszövet</i>	0,01	-
<i>Csont</i>	5 000-21 000	150

2. **táblázat:** Biológiai szövetek fontosabb mechanikai jellemzői

A **poliimid** az elektronikai gyártástechnológia egyik elterjedten használt hordozó és passzíváló anyaga. Az imid monomerekből álló polimerlánc fontos tulajdonsága, hogy mind a magas műveleti hőmérsékleteknek (akár 350 °C), mind számos savnak és lúgnak is ellenáll, így megmunkálása jól illeszkedik a hagyományos mikrotechnológiába is. A poliimidben a mintázat kialakítása fotolitográfiával vagy CF₄+O₂ plazmában történő szárazmarás során történik attól függően, hogy fotoszenzitív vagy nem fotoszenzitív poliimidet használunk. Gyári oldatából centrifugálással (spin-coating) igen vékony, akár néhány mikronos egyenletes

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

réteg is kialakítható. Hőtágulási együtthatója igen közel van a szilíciuméhoz, így szilícium szeleteken alkalmazva a tömeggyártáshoz jól illeszkedik, és rétegleválasztási eljárások során is feszültségmentes alapréteggént funkcionál. Halványsárga színe (transzparencia: 80%) és magas autofluoreszcenciája miatt optikai képalkotó eljárásokkal kombinálva csak korlátozottan használható.

Poli-dimethyl-sziloxán (PDMS) egy szilícium alapú két-komponensű organikus polimer, melyet mikrofluidikai eszközökhöz kezdtek el elterjedten használni. A megmunkálásához alkalmazott ún. gyors prototipizálási eljárás során egy negatív mintázatú formába öntik, melyben polimerizáció során felveszi a replika alakját (Qin, 2010). Rendkívül rugalmas és nyújtható anyag, mely különösen előnyös agy-gép interfészek elkészítéséhez is, azonban ugyanezen tulajdonsága miatt a felületén csak nehézségek árán alakítható ki stabil, összefüggő fémréteg. Alacsony viszkozitása miatt vékonyréteg nehezen alakítható ki belőle, ugyanakkor magas optikai transzparenciája miatt (>95%) optogenetikai kísérletek során alkalmazott fénystimulusokat is átereszt (450-650 nm között). A PDMS mikromegmunkálása nagy átbocsájtó képességű mikrofluidikai struktúrák integrációját is lehetővé teszi, ezáltal a belőle készült protézisek gyógyszeradagolási funkciót is elláthatnak (Gao, 2013; Minev, 2015).

A **Parylene** vagy más néven poly(p-xylylene) egy olyan polimer film, mely konform módon választható le kémiai gőzfázisból. Számos orvosbiológiai alkalmazásban használják biokompatibilis bevonatként. Szubsztrát anyagként magas transzparenciája miatt optikai alkalmazásokban is előnyös, ugyanakkor komoly hátránya, hogy alacsony szakítószilárdsága miatt hosszú távú vizsgálatokban hajlamos delaminációra is. A transzlációs kutatásokban ígéretes hordozó anyag, mivel az FDA (Food & Drug Administration) nevű amerikai szervezet is 4-es besorolású, azaz klinikai beavatkozásokhoz alkalmazható anyagként ismerte el. Több fajtása is létezik, melyek közül mechanikai tulajdonságai miatt a Parylene C-t, optikai jellemzői miatt pedig a Parylene HT típust alkalmazzák.

SU-8 márkanévű epoxi egy negatív tónusú fotolakk, melyből fotolitográfias eljárásokkal nagy oldalarányú struktúrákat alakíthatunk ki. A többi polimerhez képest merevebb anyag, ugyanakkor ez lehetővé teszi, hogy tüelektródok hordozóanyagaként is alkalmazzuk. Ezen a területen biokompatibilitását már bizonyította (Cho, 2008). Több-rétegű megmunkálásával az implantátum felületén optikai (pl. hullámvezetők) vagy mikrofluidikai komponenseket is kialakíthatunk (Rubehn, 2013). Mivel az SU-8 kevésbé flexibilis, agyfelszíni elektródák és perifériás stimuláló eszközök kialakításához ritkán alkalmazzák.

Az orvosi alkalmazásokban egyre nagyobb teret hódítanak az **alakemlékező polimerek** (shape memory polymers), melyek alakemlékező effektusa külső hatásra (pl., hőmérséklet, fény) kiváltható (Lendlein, 2002). Sebészeti segédeszközök, pl. sztentek (Wache, 2003) vagy katéterek formájában (Utsumi, 1995) alkalmazásuk ismert, az utóbbi években azonban a

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

fázisátmenetük szabályozása sokat fejlődött. Közülük is a tiolén-akrilát rendszereket kezdték el az idegrendszeri implantátumok területén is használni (Ware, 2013; Arreaga-Salas, 2015). Az elmúlt néhány év eredményeinek köszönhetően a fiziológias hőmérséklethez közeli átmeneti hőmérséklet valósítható meg az összetétel hangolásával, mely kedvez a kezelhetőségnek (beültetés előtti merev állapot) és biokompatibilitásnak is (beültetés utáni puha állapot).

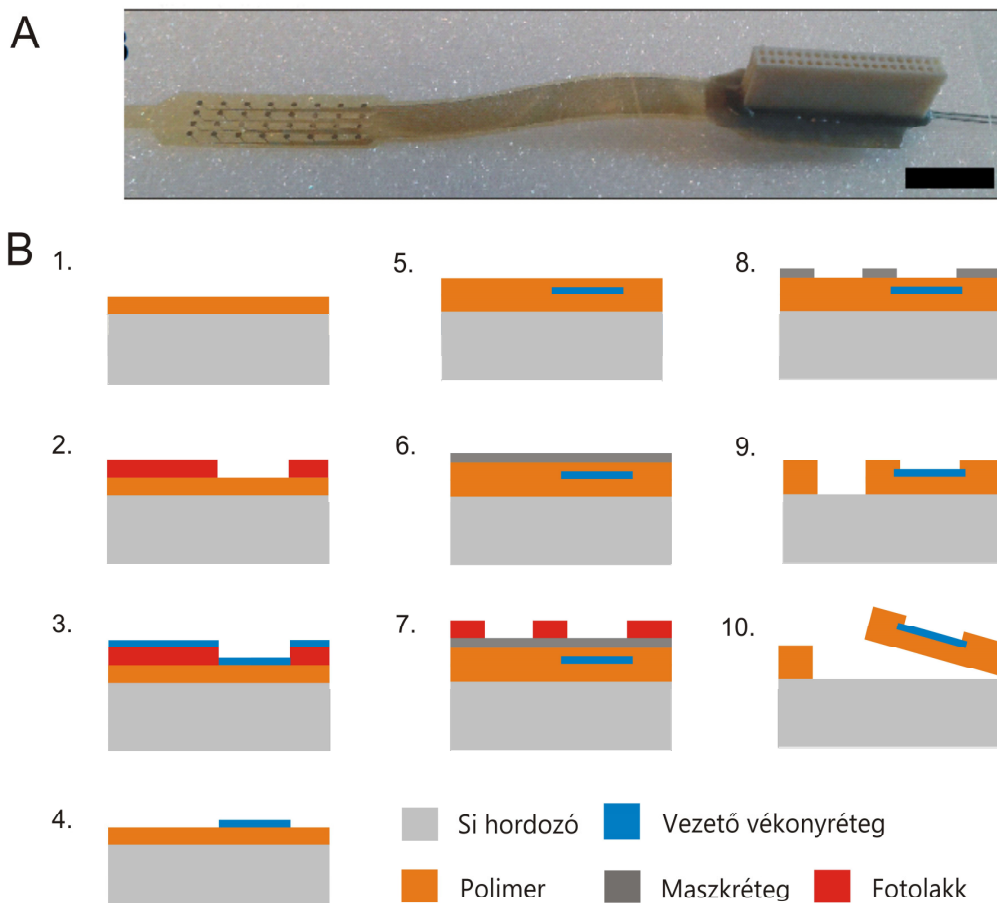
A **folyadékkristályos polimer** (liquid crystal polymer - LCP) egy hőre keményedő polimer, mely merev és flexibilis monomereket is tartalmaz. Magas szakítószilárdság és korlátozott flexibilitás jellemzi. Implantátumok bevonataként (Hwang, 2013), továbbá tüelektródok (Lee, 2012) és retinaimplantátumok (Jeong, 2015b) hordozó anyagaként is alkalmazzák. A többrétegű LCP technológiával (thermal press bonding) monolitikus víztiszta rétegek hozhatók létre, mely az optikai alkalmazások számára is előnyös.

A **cellulóz nanokompozitok** olyan bioinspirált szintetikus polimerek, melyek rugalmassága szabályozható a környező közeg víztartalmával. A cellulóz nanoszálak egy flexibilis polimer mátrixba ágyazódnak. Dehidratált állapotban az anyag merev tulajdonságú, a nanoszálak közötti hidrogén kötéseknek köszönhetően. A szövetbe történő beültetést követően ez a rigiditás több nagyságrenddel lecsökken ezeknek a kötéseknek az eltűnésével. Harris és kollégái munkája alapján 5,2 GPa kiindulási Young-modulus akár 12,7 MPa-ra is csökkenhet (Harris, 2011). Hátránya, hogy a lézeres megmunkálása miatt a rajta elhelyezett érzékelő elemek csak korlátozott térbeli felbontással valósíthatók meg (Hess, 2011). Hisztológiai vizsgálatok alapján hatékonyan csillapítja a koponyaűri rezgések következtében a szövet-eszköz határfelületen fellépő nyíróerőket, és ezzel kevésbé irritálja a környező szövetet (Nguyen, 2014).

3. Technológiák

A mikroméretű interfészek megmunkálásához tisztatéri technológiák szükségesek, melyek fotolitográfiai, nedves kémiai és szárazmarási, további vékonyrétegleválasztási eljárásokat foglalnak magukba. Az alábbi ábrásor egy polimer alapú implantátum elkészítéséhez szükséges jellemző mikrotechnológiai lépéssort foglal össze. A tisztatéri infrastruktúrát igénylő előállítási technológia igen gyakran támaszkodik a mikroelektronikai gyártástechnológia elterjedten használt hordozó anyagára, a szilíciumra, mivel atomi simaságú felületet biztosít, ami különösen előnyös az eszköz geometriájának precíz kialakításához. A szilícium hordozó felületét ún. RCA tisztításnak vetik alá, majd – a felhasználni kívánt polimertől függően – a natív oxidréteget fluorsavban eltávolítják. A szennyezőanyagoktól mentes szilícium felületre oldatból centrifugával (pl. poliimid) vagy gőzfázisból (pl. Parylene) felviszik az implantátum alaprétegét.

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33



1. ábra Ábra szöveg..

1. ábra Sematikus vázlat a hagyományos polimer alapú mikroimplantátumok megvalósításának technológiai soráról

Előbbi esetben az alapréteg vastagsága a centrifuga fordulatszámától és az oldat viszkozitásától függően kontrollálható. Az oldószer a felterítés után melegítőlapon (hotplate) vagy konvekciós kályhában – lehetőség szerint inert atmoszférában – fog eltávozni. A fém vagy fénoxid vezetőréteg kialakításának két klasszikus módszere is elterjedt. Az egyiknél a párologtatással vagy porlasztással leválasztott vezető vékonyrétegben a mintázatot fotolitográfiával majd nedves kémiai marással (szubtraktív módon) alakítják ki. A másik esetben először fotolitográfiával egy – negatív dőlésszögű oldalfallal rendelkező - lakkabrárt alakítanak ki a hordozó felületén. Ezt követően a fentebb említett fizikai rétegleválasztási módszerekkel leválasztják a kívánt vezető vékonyréteget (jellemzően aranyat vagy platínát). Végül a fotolakkot szelektíven eltávolítva, „leemelik” a felesleges vékonyréteget az alaprétegről. Ezt gyakran „lift-off” technikának is hívja a szakirodalom. Vezetőréteg polimerekből is (pl. PEDOT-PSS) is létrehozható. Ezen rétegekben a mintázatkialakítás O_2

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

plazmában történik, a szubtraktív technikához hasonlóan. A nedves kémiai rétegmarást csak igen ritkán alkalmazzák, mivel az alkalmazott polimerek kevésbé ellenállóak a savas környezettel szemben. A vezetőréteg megmunkálása után egy újabb polimerréteget visznek fel a felületre, majd egy lakkábrán keresztül szárazmarási (pl. reaktív ionmarás) eljárással O_2 vagy CF_4/O_2 gázkeverékben szabaddá teszik az érzékeléshez vagy eszköztokozáshoz használt vezetőfelületeket és a kontúrt. A maszkréteg eltávolítása után, nedves közegben „lefejtik” a polimer alapú multiréteg struktúrát a szilícium hordozó felületéről. A vezetőréteg jellegétől függően forrasztással, vezető pasztával vagy vezető ragasztóval ültetik rá az érzékelő jelének kivezetésére szolgáló elektromos csatlakozót az eszközre

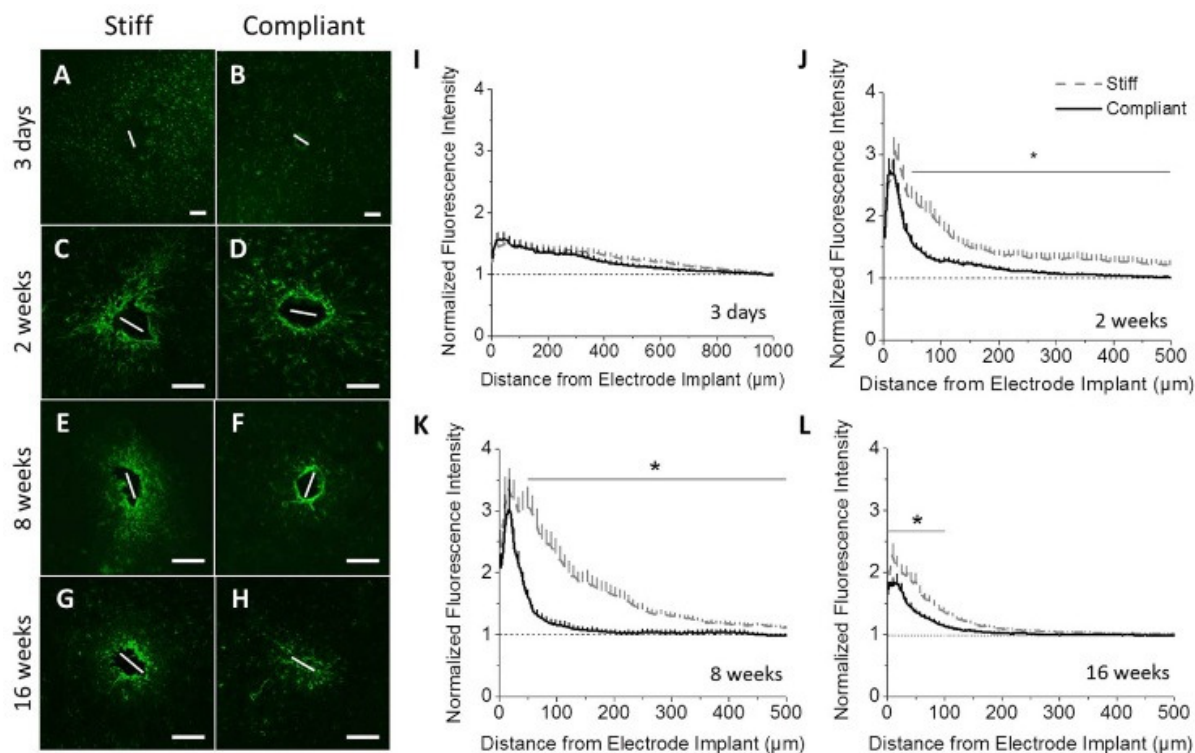
4. Biokompatibilitás és hosszú távú stabilitás

Az agyszövet és az agy-gép interfészek határfelületén fellépő – rugalmas anyagállandók nagy különbségéből adódó – nyíróerők meghatározzák az implantátum környezetében kialakuló gyulladásos reakciót. Az asztrocita sejtek aktivációja és a mikroglia sejtek akkumulációja az eszköz izolációjához vezet (Polikov, 2005). Az így kialakuló gliasejtekből alkotott hegyszövet a megfigyelt vagy stimulálni kívánt idegsejtek elhalásához vagy degenerációjához vezet, ami hozzájárul a jelminőség drasztikus romlásához (Polikov, 2005).

Minev és kollégái kimutatták, hogy PDMS alapú, agyhártya alá beültetett elektródhálózattal csökkenthető a szöveti reakció a poliimid alapú, merevebb eszközökhöz képest (Minev, 2015). A nanokompozitok ill. emlékezőmemóriával rendelkező polimerek, érzékeny hőmérsékletválaszának köszönhetően, akár néhány MPa-ra is lecsökkenthető a protézis Young-modulusa, ami már számottevő javítja a határfelületen kialakuló sejtsűrűséget (Harris, 2011). Hasonló következtetésre jutott egy másik kutatócsoport, mely a hagyományos szilícium és cellulóz nanokompozit tüelektródokra kapott immunválaszt hasonlította össze szövettani módszerekkel (Nguyen, 2014). A jövőben ezen alapanyagok potenciális megjelenése várható a hosszú távra beültetett protézisek anyagválasztékban. A beültetett eszközök szubsztrátja további bevonatokkal is megerősíthető pl. agykéregbe helyezett tüelektródok esetén. Lehetőség van biológiai környezetben lebomló polimerek pl. selyem vagy polyethylene glycol alkalmazására (Metallo, 2015; Lecomte, 2015). Ezen bevonatok oldódási sebessége néhány másodperctől akár percekig is szabályozható, ami elegendő a célzott implantációhoz. A beültetést követően a bevonat feloldódásával újra az eredeti eszköz rugalmassága dominál.

A puha, flexibilis alapanyagok mellett, az eszközeometria szintén igen fontos hatással bír, pl. a szöveti regeneráció esetében. Schendel és társai apertúrákkal rendelkező Parylene elektród hálózattal biztosították a vérerek szabad növekedését (Schendel, 2013), és elkerülték az agyhártya hátrányos megvastagodását (Park, 2014). In vivo kísérletek tekintetében, funkcionális szempontból a kémiaiag rendkívül stabil poliimidról rendelkezünk a legtöbb információval, mely több mint 20 hónapon túl is megbízhatónak bizonyult (Rubein, 2010).

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33



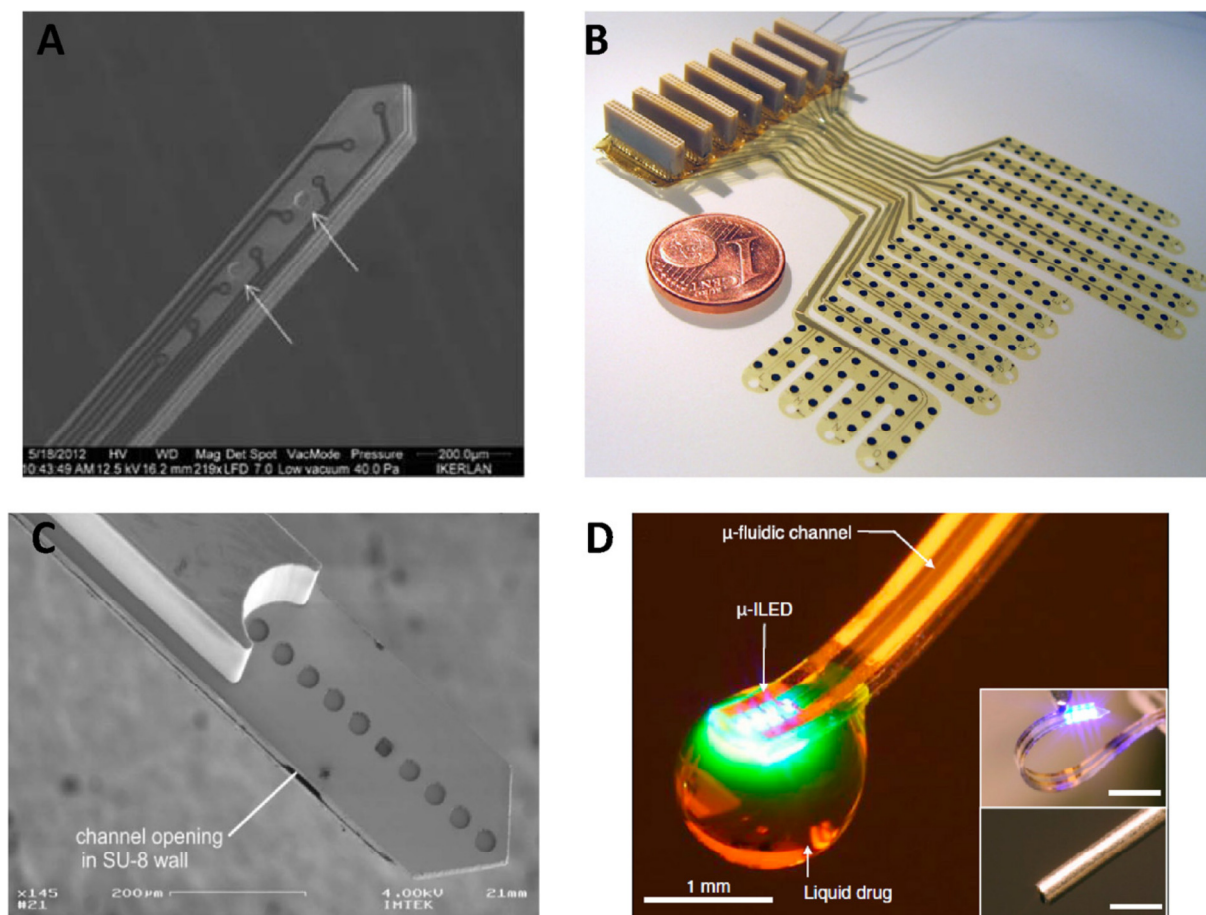
2. **ábra:** Szöveti eredmények merev (stiff) és puha (compliant) implantátumok által okozott szűrt csatornában. A kép bal oldalán a 3 nap, 2 hét, 8 hét és 16 hetes beültetés utáni immunfestett agyszeletek mutatják a hegképződésben részt vevő asztrociták számának (GFAP jel) alakulását. A kép jobb oldalán ugyanezen időszakok után a seb környezetében kialakuló hatáskeresztmetszet nagyságának időbeli változása látható. A puha implantátum esetében a 16. hétre már számottevően kisebb a jelintenzitás. A méretskála 100 mikron, míg a hibasávok standard hibákat ábrázolnak. (Nguyen, 2014)

Fontos még kiemelni, hogy az eszközök érzékelő/stimuláló pontjainak elektromos impedanciája – a polimer hordozó vízfelvétele, duzzadása (swelling) miatt – kezdetben egy folyamatosan változó érték, mely hordozótól függően néhány napon belül stabilizálódik (Henle, 2011; Sillay, 2013).

5. Multifunkciós polimer mikroimplantátumok alkalmazási példái

A rugalmas elektródhálózatok egyik leggyakoribb alkalmazása az agyfelszíni potenciálok mérése, ill. perifériás idegrostok ingerlése. Ezen túlmenően a jellemzően mikrométer pontosságú előállítási technológiák kiaknázásával további funkcionalitást is hozzárendelhetünk az alapstruktúrákhoz.

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33



3. ábra (A) Többretegű SU-8 anyagból készült, elektrofiziológiai jelelvezetésre és lokális gyógyszeradagolásra alkalmas multifunkciós agyi tülelektrod (Altuna, 2013). (B) Poliimid alapú, agyfelszínre helyezhető mikroelektrokortikogram elvezetését biztosító eszköz (Rubehn, 2010). (C) Poliimid/SU-8 multirétegből készült, integrált optikai hullámvezetőt és mikrofluidikai csatornát tartalmazó implantátum (Rubehn, 2013). (D) Párhuzamos farmakológiai és optogenetikai beavatkozáshoz használható PDMS alapú protézis, integrált mikroLED-ekkel. (Jeong, 2015a)

Az egyik ilyen kézenfekvő funkció a beültetett eszköz teljes vagy részleges önállóságának biztosítása, ill. a detektált elektromos jelek előfeldolgozása integrált elektronikus komponensek felhasználásával. A hosszú távon beültetett flexibilis implantátumok felületére - az ún. flip-chip technika alkalmazásával - chip formában lehetséges alkalmazás specifikus integrált áramkörök (Application Specific Integrated Circuit - ASIC) elhelyezése is. Giagka és munkatársai arany mikrobump-ok segítségével demonstrálták, hogyan lehet ASIC chipeket arany fémezéssel ellátott PDMS implantátum felületére kötni (Giagka, 2015). Muller és

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

kollégái CMOS chipeket ültettek a szenzortokozási eljárás során poliimid microECOG elektródhálózatokra (Muller, 2015). Az optogenetikai módszerek elterjedésével számos esetben szükségessé vált optoelektronikai beavatkozó egységet is a polimerből készült szenzor felületén kialakítani, és szabadon mozgó kisállatkísérletekben alkalmazni. Erre először egy koreai csoport készített vezeték nélküli megoldást puha implantátum felületre (Kwon, 2015). Autonóm eszközkonstrukciót célozva, két kutatócsoport is kísérletezett a környezetből származó alternatív energiaforrások (energy harvesting) kihasználásával eszközük hosszú távú működéséhez. Ehhez PMN-PT (Hwang, 2014) és PZT (Jeong, 2014) felhasználásával kialakított piezoelektromos átalakítókat integráltak potenciál szenzoruk felületére. Egy hasonló autonóm érzékelőre sikerült VLED (vertically structured light emitting diodes - VLED) mikrochipeket is integrálni (Jeong, 2015b). A műszaki megoldások a flexibilis kijelzők igen dinamikus fejlődő technológiájának köszönhetően várhatóan tovább bővülnek.

A már említett optogenetika optikai és genetikai módszerek kombinálásából ered, és az élő sejtek fiziológiai eseményeinek specifikus stimulálását vagy gátlását célozza külső beavatkozással (Deisseroth, 2006). A módszer során a célzott sejtcsoportok membránjába juttatott opszin fehérjék kék (450-480 nm), zöld (520-560 nm) és sárga (570-600 nm) fényre érzékenyek. Aktiválásukhoz meghatározott fényteljesítménysűrűséget kell elérni, mely aktív vagy passzív optikai stimulátorokkal érhető el. A szövetbe beültetett mikroeszközök felületén lehetőség van passzív hullámvezetők kialakítására, melyek lehetővé teszik a kívánt fénystimulus becsatolását egy külső forrásból. Mind a hullámvezető magjának, mind köpenyének előállítására léteznek mikrotechnológiai módszerek. Rubehn és kollégái SU-8 hullámvezetőt hoztak létre poliimid tüelektród felületén (Rubehn, 2013). Mások Parylene N magból és Parylene C köpenyből alakítottak ki optikai hullámvezetőt mikroECoG fóliák felületén (Yamagiwa, 2015). A hullámvezető struktúrák integrálásának nagy előnye, hogy egyszerre több eszközön is egy lépésben létrehozhatók (batch process). Hátrányuk, hogy az esetleges fotolitográfiai hibákra a külső egységgel (optikai szál, lézer dióda) történő illesztés igen érzékeny, továbbá elkerülhetetlen a terjedési veszteségek figyelembe vétele is. Aktív optoelektronika ma már egyre inkább miniaturizált, mikrochipek formájában is elérhető. Ezt több kutatócsoport is kihasználta és alkalmazta őket penetráló (Wu, 2015) és agyfelszíni (Jeong, 2015a) elektródok felületén pozícionált módon integrálva. Újszerű transzferyomtatási módszerrel olyan rugalmas anyagok, mint a szilikongumi (Kim, 2012), Parylene C (Kwon, 2013) vagy PET (Yang, 2014) felületén is sikerült LED chipeket elhelyezni. Az agyi mikroelektródok mellett poliimidból készült kokleáris implantátumokra integrált sikeresen egy lineáris LED mikrotömböt egy német csoport (Schwaerzle, 2016). Több hullámhosszon működő stimuláló elektródot készített Kampasi és csoportja, ahol vékonyréteg hullámvezetőhöz illesztettek lézerdióda chipeket (Kampasi, 2016). A központi idegrendszeri célpontok mellett találunk példát perifériás idegrendszerben használt mikroeszközökre is. Szálképzéssel előállított polimerekből készítettek szintén optikai elven működő gerincvelői idegi stimulátort (Lu, 2014). Ezek a mikroimplantátumok – amellet, hogy hosszú távon is képesek megbízhatóan működni – kialakíthatóak vezeték nélküli energiaellátással is (Jeong, 2015a). Meg kell jegyeznünk ugyanakkor, hogy a LED-ek

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

meghajtóárama áthallásokat okozhat a mért jelben, ill. hőtermeléssel jár, melyre a helyi szöveti metabolizmus érzékeny lehet.

A hatóanyag mikrofluidikai elemekkel történő kontrollált bejuttatása szintén igen hasznos az implantátumok által kiváltott gyulladásos folyamatok mérséklésére, de pusztán gyógyszerkészítmények által kiváltott hatásokat is vizsgálhatunk a segítségükkel (Chen, 2012). Idegrendszeri alkalmazásokban, integrált funkción keresztül, külső konvekció által segített bejuttatás (Pongrácz, 2013), elektroforézissel (Fekete, 2016) vagy nanorészecskék által kontrollált (Saraiva, 2016) módon történhet. A polimer alapú alkalmazásoknál a leggyakoribb a külső nyomással végzett adagolás, de elterjedőben vannak a biológiai közegben feloldódó bevonatok által szabályozott hatóanyagleadás is (Lecomte, 2015). A számos technológiai megközelítés ellenére, hasonló krónikusan beültetett eszközt csak az elmúlt években kezdték bevonni a vizsgálatokba (Minev, 2015; Jeong, 2015a). A kémiai beavatkozás mellett ezekkel a flexibilis mikrofluidikai rendszerekkel molekuláris vizsgálatokhoz szükséges mintavételezésre, pl. mikrodialízisra is lehetőség van (Petit-Pierre, 2016).

Konklúzió

Az újszerű polimerek szintézisének és mikromegmunkálási technikáik megjelenésével az idegrendszeri mikroimplantátumok területén is robbanásszerű fejlődés indult meg. Az alkalmazott anyagrendszerek és a biológiai szövet közötti interakció mechanizmusai és az immunreakció mérséklésének technológiai vonatkozásai is egyre jobban ismertek. A nanokompozitok és alakemlékező polimerek szintézisének fejlődésével új hordozóanyagokból készült implantátumok is előtérbe kerültek, ugyanakkor a klasszikus anyagok (poliimid, Parylene, szilikongumi) uralják az engedélyezett eljárások során használható anyagválasztékot. Számos szövetbe ültethető, integrált funkciókat is tartalmazó mikrorendszert validáltak in vivo kísérleti helyzetben is. Ezen eszközkonstrukciók lehetővé teszik az elektrofiziológiai módszerek mellett hatóanyagok, ill. fénystimulus bejuttatását is integrált szerkezeti elemek (pl. hullámvezetők, mikrocsatornák) beágyazásával. Az anyagok és eszközkonstrukciók egyre javuló megbízhatósága előrevetíti ezen kutatási terület várható belépését a szigorú követelményeket támasztó preklinikai alkalmazásokba.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak az Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH K 120143) és a Nemzeti Bionikai Program (ED 17-1-2017-0009) támogatásáért.

Irodalomjegyzék

Altuna, Ane, Elisa Bellistri, Elena Cid, Paloma Aivar, Beatriz Gal, Javier Berganzo, Gemma Gabriel, et al. 2013. "SU-8 Based Microprobes for Simultaneous Neural Depth Recording and Drug

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

- Delivery in the Brain.” *Lab on a Chip* 13 (7): 1422–30. doi:10.1039/c3lc41364k.
- Arreaga-Salas, David E., Adrian Avendaño-Bolívar, Dustin Simon, Radu Reit, Aldo Garcia-Sandoval, Robert L. Rennaker, and Walter Voit. 2015. “Integration of High-Charge-Injection-Capacity Electrodes onto Polymer Softening Neural Interfaces.” American Chemical Society.
- Cho, Sung-Hoon, Hong Meng Lu, Lawrence Cauller, Mario I. Romero-Ortega, Jeong-Bong Lee, and Gareth A. Hughes. 2008. “Biocompatible SU-8-Based Microprobes for Recording Neural Spike Signals From Regenerated Peripheral Nerve Fibers.” *IEEE Sensors Journal* 8 (11): 1830–36. doi:10.1109/JSEN.2008.2006261.
- Chuang, Alice T, Curtis E Margo, and Paul B Greenberg. 2014. “Retinal Implants: A Systematic Review.” *The British Journal of Ophthalmology* 98 (7): 852–56. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303708.
- Copeland, Benjamin J., and Harold C. Pillsbury. 2004. “Cochlear Implantation for the Treatment of Deafness.” *Annual Review of Medicine* 55 (1). Annual Reviews : 157–67. doi:10.1146/annurev.med.55.091902.105251.
- Courtine, Grégoire, Silvestro Micera, Jack DiGiovanna, José del R Millán, DJ Cook, L Teves, M Tymianski, et al. 2013. “Brain-Machine Interface: Closer to Therapeutic Reality?” *Lancet (London, England)* 381 (9866). Elsevier: 515–17. doi:10.1016/S0140-6736(12)62164-3.
- Deisseroth, Karl, Guoping Feng, Ania K Majewska, Gero Miesenböck, Alice Ting, and Mark J Schnitzer. 2006. “Next-Generation Optical Technologies for Illuminating Genetically Targeted Brain Circuits.” *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (41): 10380–86. doi:10.1523/JNEUROSCI.3863-06.2006.
- Fekete, Z., A. Németh, G. Márton, I. Ulbert, and A. Pongrácz. 2015. “Experimental Study on the Mechanical Interaction between Silicon Neural Microprobes and Rat Dura Mater during Insertion.” *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 26 (2). Springer US: 70. doi:10.1007/s10856-015-5401-y.
- Fekete, Z., E. Pálfi, G. Márton, M. Handbauer, Zs. Bérces, I. Ulbert, A. Pongrácz, and L. Négyessy. 2016. “Combined in Vivo Recording of Neural Signals and Iontophoretic Injection of Pathway Tracers Using a Hollow Silicon Microelectrode.” *Sensors and Actuators B: Chemical* 236: 815–24. doi:10.1016/j.snb.2015.12.099.
- Fekete, Zoltan. 2015. “Recent Advances in Silicon-Based Neural Microelectrodes and Microsystems: A Review.” *Sensors and Actuators, B: Chemical* 215. Elsevier: 300–315.
- Gao, Kunpeng, Gang Li, Lingying Liao, Ji Cheng, Jianlong Zhao, and Yuansen Xu. 2013. “Fabrication of Flexible Microelectrode Arrays Integrated with Microfluidic Channels for Stable Neural Interfaces.” *Sensors and Actuators A: Physical* 197: 9–14. doi:10.1016/j.sna.2013.04.005.
- Giagka, Vasiliki, Andreas Demosthenous, and Nick Donaldson. 2015. “Flexible Active Electrode Arrays with ASICs That Fit inside the Rat’s Spinal Canal.” *Biomedical Microdevices* 17 (6). Springer: 106. doi:10.1007/s10544-015-0011-5.
- Harris, J P, J R Capadona, R H Miller, B C Healy, K Shanmuganathan, S J Rowan, C Weder, et al. 2011. “Mechanically Adaptive Intracortical Implants Improve the Proximity of Neuronal Cell

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

- Bodies.” *Journal of Neural Engineering* 8 (6). IOP Publishing: 066011. doi:10.1088/1741-2560/8/6/066011.
- Harris, J P, A E Hess, S J Rowan, C Weder, C A Zorman, D J Tyler, J R Capadona, et al. 2011. “In Vivo Deployment of Mechanically Adaptive Nanocomposites for Intracortical Microelectrodes.” *Journal of Neural Engineering* 8 (4). IOP Publishing: 046010. doi:10.1088/1741-2560/8/4/046010.
- Henle, C, M Raab, J G Cordeiro, S Doostkam, A Schulze-Bonhage, T Stieglitz, and J Rickert. 2011. “First Long Term in Vivo Study on Subdurally Implanted Micro-ECOG Electrodes, Manufactured with a Novel Laser Technology.” *Biomedical Microdevices* 13 (1): 59–68. doi:10.1007/s10544-010-9471-9.
- Hess, A E, J R Capadona, K Shanmuganathan, L Hsu, S J Rowan, C Weder, D J Tyler, et al. 2011. “Development of a Stimuli-Responsive Polymer Nanocomposite toward Biologically Optimized, MEMS-Based Neural Probes.” *Journal of Micromechanics and Microengineering* 21 (5). IOP Publishing: 054009. doi:10.1088/0960-1317/21/5/054009.
- Hollis, Edmund R, and Mark H Tuszynski. 2011. “Neurotrophins: Potential Therapeutic Tools for the Treatment of Spinal Cord Injury.” *Neurotherapeutics : The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 8 (4): 694–703. doi:10.1007/s13311-011-0074-9.
- Hwang, Geon-Tae, Donggu Im, Sung Eun Lee, Jooseok Lee, Min Koo, So Young Park, Seungjun Kim, et al. 2013. “In Vivo Silicon-Based Flexible Radio Frequency Integrated Circuits Monolithically Encapsulated with Biocompatible Liquid Crystal Polymers.” *ACS Nano* 7 (5): 4545–53. doi:10.1021/nn401246y.
- Hwang, Geon-Tae, Hyewon Park, Jeong-Ho Lee, SeKwon Oh, Kwi-Il Park, Myunghwan Byun, Hyelim Park, et al. 2014. “Self-Powered Cardiac Pacemaker Enabled by Flexible Single Crystalline PMN-PT Piezoelectric Energy Harvester.” *Advanced Materials* 26 (28): 4880–87. doi:10.1002/adma.201400562.
- Jeong, Chang Kyu, Kwi-Il Park, Jung Hwan Son, Geon-Tae Hwang, Seung Hyun Lee, Dae Yong Park, Han Eol Lee, et al. 2014. “Self-Powered Fully-Flexible Light-Emitting System Enabled by Flexible Energy Harvester.” *Energy Environ. Sci.* 7 (12). The Royal Society of Chemistry: 4035–43. doi:10.1039/C4EE02435D.
- Jeong, Jae-Woong, Jordan G. McCall, Gunchul Shin, Yihui Zhang, Ream Al-Hasani, Minku Kim, Shuo Li, et al. 2015. “Wireless Optofluidic Systems for Programmable In Vivo Pharmacology and Optogenetics.” *Cell* 162 (3): 662–74. doi:10.1016/j.cell.2015.06.058.
- Jeong, Jae-Woong, Gunchul Shin, Sung Il Park, Ki Jun Yu, Lizhi Xu, and John A. Rogers. 2015a. “Soft Materials in Neuroengineering for Hard Problems in Neuroscience.” *Neuron* 86 (1): 175–86. doi:10.1016/j.neuron.2014.12.035.
- Jeong, Joonsoo, So Hyun Bae, Kyou Sik Min, Jong-Mo Seo, Hum Chung, and Sung June Kim. 2015b. “A Miniaturized, Eye-Conformable, and Long-Term Reliable Retinal Prosthesis Using Monolithic Fabrication of Liquid Crystal Polymer (LCP).” *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* 62 (3): 982–89. doi:10.1109/TBME.2014.2377197.
- Kampasi, Komal, Eran Stark, John Seymour, Kyoungwan Na, Herbert G. Winful, György Buzsáki,

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

- Kensall D. Wise, et al. 2016. "Fiberless Multicolor Neural Optoelectrode for in Vivo Circuit Analysis." *Scientific Reports* 6 (August). Nature Publishing Group: 30961. doi:10.1038/srep30961.
- Kim, Tae-il, Yei Hwan Jung, Jizhou Song, Daegon Kim, Yuhang Li, Hoon-sik Kim, Il-Sun Song, et al. 2012. "High-Efficiency, Microscale GaN Light-Emitting Diodes and Their Thermal Properties on Unusual Substrates." *Small (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)* 8 (11): 1643–49. doi:10.1002/sml.201200382.
- Kim, Tae-il, Jordan G McCall, Yei Hwan Jung, Xian Huang, Edward R Siuda, Yuhang Li, Jizhou Song, et al. 2013. "Injectable, Cellular-Scale Optoelectronics with Applications for Wireless Optogenetics." *Science (New York, N.Y.)* 340 (6129). American Association for the Advancement of Science: 211–16. doi:10.1126/science.1232437.
- Kwon, Ki Yong, Hyung-Min Lee, Maysam Ghovanloo, Arthur Weber, and Wen Li. 2015. "Design, Fabrication, and Packaging of an Integrated, Wirelessly-Powered Optrode Array for Optogenetics Application." *Frontiers in Systems Neuroscience* 9 (May). Frontiers: 69. doi:10.3389/fnsys.2015.00069.
- Kwon, Ki Yong, Brenton Sirowatka, Arthur Weber, and Wen Li. 2013. "Opto- μ ECoG Array: A Hybrid Neural Interface with Transparent μ ECoG Electrode Array and Integrated LEDs for Optogenetics." *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems* 7 (5): 593–600. doi:10.1109/TBCAS.2013.2282318.
- Lecomte, A, V Castagnola, E Descamps, L Dahan, M C Blatché, T M Dinis, E Leclerc, et al. 2015. "Silk and PEG as Means to Stiffen a Parylene Probe for Insertion in the Brain: Toward a Double Time-Scale Tool for Local Drug Delivery." *Journal of Micromechanics and Microengineering* 25 (12). IOP Publishing: 125003. doi:10.1088/0960-1317/25/12/125003.
- Lee, Joonhee, Ilker Ozden, Yoon-Kyu Song, and Arto V Nurmikko. 2015. "Transparent Intracortical Microprobe Array for Simultaneous Spatiotemporal Optical Stimulation and Multichannel Electrical Recording." *Nature Methods* 12 (12). Nature Research: 1157–62. doi:10.1038/nmeth.3620.
- Lee, Sanghoon, Swathi Sheshadri, Zhuolin Xiang, Ignacio Delgado Martinez, Ning Xue, Tao Sun, Nitish V. Thakor, Shih-Cheng Yen, and Chengkuo Lee. 2016. "Selective Stimulation and Neural Recording on Peripheral Nerves Using Flexible Split Ring Electrodes." *Sensors and Actuators B: Chemical*. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.snb.2016.09.127.
- Lee, Sung Eun, Sang Beom Jun, Hyun Joo Lee, Jinhyung Kim, Seung Woo Lee, Changkyun Im, Hyung-Cheul Shin, Jin Woo Chang, and Sung June Kim. 2012. "A Flexible Depth Probe Using Liquid Crystal Polymer." *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* 59 (7): 2085–94. doi:10.1109/TBME.2012.2196274.
- Lendlein, Andreas, and Steffen Kelch. 2002. "Shape-Memory Polymers." *Angewandte Chemie International Edition* 41 (12). WILEY-VCH Verlag GmbH: 2034. doi:10.1002/1521-3773(20020617)41:12<2034::AID-ANIE2034>3.0.CO;2-M.
- Li, Lijun, Hede Yan, Garth Campbell, William C Lineaweaver, Ovunc Akdemir, and Feng Zhang. 2008. "Implanted Electrodes in Peripheral Nerve Stimulation and Recording: Prospects of Their

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

Application in Electronic Prosthesis Design.” *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants* 18 (3): 227–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20001894>.

Lo, Meng-chen, Shuwu Wang, Sagar Singh, Vinod B. Damodaran, Hilton M. Kaplan, Joachim Kohn, David I. Shreiber, and Jeffrey D. Zahn. 2015. “Coating Flexible Probes with an Ultra Fast Degrading Polymer to Aid in Tissue Insertion.” *Biomedical Microdevices* 17 (2). Springer US: 34. doi:10.1007/s10544-015-9927-z.

Lu, Chi, Ulrich P. Froriep, Ryan A. Koppes, Andres Canales, Vittorio Caggiano, Jennifer Selvidge, Emilio Bizzi, and Polina Anikeeva. 2014. “Polymer Fiber Probes Enable Optical Control of Spinal Cord and Muscle Function In Vivo.” *Advanced Functional Materials* 24 (42): 6594–6600. doi:10.1002/adfm.201401266.

Metallo, Cinzia, and Barry A Trimmer. 2015. “Silk Coating as a Novel Delivery System and Reversible Adhesive for Stiffening and Shaping Flexible Probes.” *Journal of Biological Methods* 2 (1): e13.

Minev, Ivan R, Pavel Musienko, Arthur Hirsch, Quentin Barraud, Nikolaus Wenger, Eduardo Martin Moraud, Jérôme Gandar, et al. 2015. “Biomaterials. Electronic Dura Mater for Long-Term Multimodal Neural Interfaces.” *Science (New York, N.Y.)* 347 (6218). American Association for the Advancement of Science: 159–63. doi:10.1126/science.1260318.

Muller, Rikky, Hanh-Phuc Le, Wen Li, Peter Ledochowitsch, Simone Gambini, Toni Bjorninen, Aaron Koralek, et al. 2015. “A Minimally Invasive 64-Channel Wireless μ ECoG Implant.” *IEEE Journal of Solid-State Circuits* 50 (1): 344–59. doi:10.1109/JSSC.2014.2364824.

Nguyen, Jessica K, Daniel J Park, John L Skousen, Allison E Hess-Dunning, Dustin J Tyler, Stuart J Rowan, Christoph Weder, et al. 2014. “Mechanically-Compliant Intracortical Implants Reduce the Neuroinflammatory Response.” *Journal of Neural Engineering* 11 (5). IOP Publishing: 056014. doi:10.1088/1741-2560/11/5/056014.

Park, Dong-Wook, Sarah K Brodnick, Jared P Ness, Farid Atry, Lisa Krugner-Higby, Amelia Sandberg, Solomon Mikael, et al. 2016. “Fabrication and Utility of a Transparent Graphene Neural Electrode Array for Electrophysiology, in Vivo Imaging, and Optogenetics.” *Nature Protocols* 11 (11). Nature Research: 2201–22. doi:10.1038/nprot.2016.127.

Park, Dong-Wook, Amelia A. Schendel, Solomon Mikael, Sarah K. Brodnick, Thomas J. Richner, Jared P. Ness, Mohammed R. Hayat, et al. 2014. “Graphene-Based Carbon-Layered Electrode Array Technology for Neural Imaging and Optogenetic Applications.” *Nature Communications* 5 (October). Nature Research: 5258. doi:10.1038/ncomms6258.

Park, Gayoung, Hyun-Joong Chung, Kwanghee Kim, Seon Ah Lim, Jiyoung Kim, Yun-Soung Kim, Yuhao Liu, et al. 2014. “Immunologic and Tissue Biocompatibility of Flexible/Stretchable Electronics and Optoelectronics.” *Advanced Healthcare Materials* 3 (4): 515–25. doi:10.1002/adhm.201300220.

Petit-Pierre, Guillaume, Arnaud Bertsch, Philippe Renaud, R. Gesteland, B. Howland, J. Lettvin, W. Pitts, et al. 2016. “Neural Probe Combining Microelectrodes and a Droplet-Based Microdialysis Collection System for High Temporal Resolution Sampling.” *Lab Chip* 16 (5). The Royal Society of Chemistry: 917–24. doi:10.1039/C5LC01544H.

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

- Polikov, Vadim S, Patrick A Tresco, and William M Reichert. 2005. "Response of Brain Tissue to Chronically Implanted Neural Electrodes." *Journal of Neuroscience Methods* 148 (1): 1–18. doi:10.1016/j.jneumeth.2005.08.015.
- Pongrácz, A., Z. Fekete, G. Márton, Zs Bérces, I. Ulbert, and P. Fürjes. 2013. "Deep-Brain Silicon Multielectrodes for Simultaneous in Vivo Neural Recording and Drug Delivery." *Sensors and Actuators, B: Chemical* 189: 97–105.
- Qin, Dong, Younan Xia, and George M Whitesides. 2010. "Soft Lithography for Micro- and Nanoscale Patterning." *Nature Protocols* 5 (3). Nature Publishing Group: 491–502. doi:10.1038/nprot.2009.234.
- Rubehn, Birthe, Conrado Bosman, Robert Oostenveld, Pascal Fries, and Thomas Stieglitz. 2009. "A MEMS-Based Flexible Multichannel ECoG-Electrode Array." *Journal of Neural Engineering* 6 (3): 036003. doi:10.1088/1741-2560/6/3/036003.
- Rubehn, Birthe, and Thomas Stieglitz. 2010. "In Vitro Evaluation of the Long-Term Stability of Polyimide as a Material for Neural Implants." *Biomaterials* 31 (13): 3449–58. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.01.053.
- Rubehn, Birthe, Steffen B. E. Wolff, Philip Tovote, Andreas Lüthi, Thomas Stieglitz, G. Nagel, T. Szellas, et al. 2013. "A Polymer-Based Neural Microimplant for Optogenetic Applications: Design and First in Vivo Study." *Lab on a Chip* 13 (4). The Royal Society of Chemistry: 579. doi:10.1039/c2lc40874k.
- Saraiva, Cláudia, Catarina Praça, Raquel Ferreira, Tiago Santos, Lino Ferreira, and Liliana Bernardino. 2016. "Nanoparticle-Mediated Brain Drug Delivery: Overcoming Blood–brain Barrier to Treat Neurodegenerative Diseases." *Journal of Controlled Release* 235: 34–47. doi:10.1016/j.jconrel.2016.05.044.
- Schendel, Amelia A., Sanitta Thongpang, Sarah K. Brodnick, Thomas J. Richner, Bradley D.B. Lindevig, Lisa Krugner-Higby, and Justin C. Williams. 2013. "A Cranial Window Imaging Method for Monitoring Vascular Growth around Chronically Implanted Micro-ECoG Devices." *Journal of Neuroscience Methods* 218 (1): 121–30. doi:10.1016/j.jneumeth.2013.06.001.
- Schwaerzle, Michael, Julian Nehlich, Suleman Ayub, Oliver Paul, and Patrick Ruther. 2016. "Led-Based Optical Cochlear Implant on Highly Flexible Triple Layer Polyimide Substrates." In *2016 IEEE 29th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS)*, 395–98. IEEE. doi:10.1109/MEMSYS.2016.7421644.
- Sillay, Karl A., Paul Rutecki, Kathy Cicora, Greg Worrell, Joseph Dratzkowski, Jerry J. Shih, Ashwini D. Sharan, Martha J. Morrell, Justin Williams, and Brett Wingeier. 2013. "Long-Term Measurement of Impedance in Chronically Implanted Depth and Subdural Electrodes During Responsive Neurostimulation in Humans." *Brain Stimulation* 6 (5): 718–26. doi:10.1016/j.brs.2013.02.001.
- Subbaroyan, Jeyakumar, David C Martin, and Daryl R Kipke. 2005. "A Finite-Element Model of the Mechanical Effects of Implantable Microelectrodes in the Cerebral Cortex." *Journal of Neural Engineering* 2 (4): 103–13. doi:10.1088/1741-2560/2/4/006.
- Viventi, Jonathan, Dae-Hyeong Kim, Leif Vigeland, Eric S Frechette, Justin A Blanco, Yun-Soung

Zátonyi A., Szabó Á., Fedor F., Horváth Á., Pongrácz A., Fekete Z.,
Anyagok Világa (Materials Word) 1 (2018) 17-33

- Kim, Andrew E Avrin, et al. 2011. "Flexible, Foldable, Actively Multiplexed, High-Density Electrode Array for Mapping Brain Activity in Vivo." *Nature Neuroscience* 14 (12). Nature Research: 1599–1605. doi:10.1038/nn.2973.
- Wache, H. M., D. J. Tartakowska, A. Hentrich, and M. H. Wagner. 2003. "Development of a Polymer Stent with Shape Memory Effect as a Drug Delivery System." *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 14 (2). Kluwer Academic Publishers: 109–12. doi:10.1023/A:1022007510352.
- Ware, Taylor, Dustin Simon, Robert L. Rennaker, and Walter Voit. 2013. "Smart Polymers for Neural Interfaces." *Polymer Reviews* 53 (1). Taylor & Francis Group : 108–29. doi:10.1080/15583724.2012.751924.
- Williamson, James R., Daniel W. Bliss, David W. Browne, and Jaishree T. Narayanan. 2012. "Seizure Prediction Using EEG Spatiotemporal Correlation Structure." *Epilepsy & Behavior* 25 (2): 230–38. doi:10.1016/j.yebeh.2012.07.007.
- Wu, Fan, Eran Stark, Pei-Cheng Ku, Kensall D Wise, György Buzsáki, and Euisik Yoon. 2015. "Monolithically Integrated μ LEDs on Silicon Neural Probes for High-Resolution Optogenetic Studies in Behaving Animals." *Neuron* 88 (6): 1136–48. doi:10.1016/j.neuron.2015.10.032.
- Yamagiwa, S., M. Ishida, and T. Kawano. 2015. "Flexible Optrode Array: Parylene-Film Waveguide Arrays with Microelectrodes for Optogenetics." In *2015 Transducers - 2015 18th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS)*, 277–80. IEEE. doi:10.1109/TRANSDUCERS.2015.7180915.
- Yang, Gwangseok, Younghun Jung, Camilo Vélez Cuervo, Fan Ren, Stephen J. Pearton, and Jihyun Kim. 2014. "GaN-Based Light-Emitting Diodes on Graphene-Coated Flexible Substrates." *Optics Express* 22 (S3). Optical Society of America: A812. doi:10.1364/OE.22.00A812.
- Yu, Huaiqiang, Wenjie Xiong, Hongze Zhang, Wei Wang, and Zhihong Li. 2014. "A Parylene Self-Locking Cuff Electrode for Peripheral Nerve Stimulation and Recording." *Journal of Microelectromechanical Systems* 23 (5): 1025–35. doi:10.1109/JMEMS.2014.2333733.